



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 953**

51 Int. Cl.:  
**C07J 41/00** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08841744 .9**  
96 Fecha de presentación : **23.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2205620**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Forma amorfa de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona.**

30 Prioridad: **25.10.2007 ES 200702796**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.09.2011**

73 Titular/es: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**  
**Gran Vía Carles III, 94**  
**08028 Barcelona, ES**  
**NICOX, S.A.**

72 Inventor/es: **Anglada, Luis;**  
**Albet, Carlos y**  
**Guglietta, Antonio**

74 Agente: **Civanto Villar, Alicia**

ES 2 364 953 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 364 953 T3

## DESCRIPCIÓN

Forma amorfa de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona.

5 Una forma amorfa de un compuesto antiinflamatorio.

### Campo de la técnica

10 La invención pertenece al sector técnico de los compuestos antiinflamatorios, específicamente de naturaleza esteroideal, refiriéndose en particular a una nueva forma amorfa de un nitrooxi derivado de un corticosteroide, a sus formulaciones farmacéuticas, y a su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas.

### 15 Estado de la técnica

La mayor parte de las enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas son resultado de la inflamación causada por agentes inflamatorios, tales como, a título enunciativo, pero no limitativo, agentes bacterianos, fúngicos, virales, parasitarios, autoinmunes, alérgicos, hormonales y/o agentes inflamatorios malignizantes. Las enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas más comunes incluyen, a título enunciativo pero no limitativo, costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermólisis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas. Las dermatitis y el eczema se producen como resultado de procesos inflamatorios que involucran la dermis superior y la epidermis de la piel. Cuando el eczema se desarrolla, los queratinocitos en la epidermis se dilatan y el fluido se acumula entre ellos en un proceso que se conoce como espongiosis. En las formas crónicas del eczema o de la dermatitis el cambio principal incluye un abultamiento de la epidermis, que produce comezón, aspereza y escamación de la superficie de la piel. La pérdida de agua de la piel lleva a la inflamación de la capa córnea, que después se traduce en una piel agrietada y dolorida. La dermatitis además se clasifica en dermatitis de contacto (alérgica o no alérgica), dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La dermatitis de contacto no alérgica se produce como respuesta a los irritantes de la piel tales como ácidos, álcalis, aceites, detergentes y disolventes.

La dermatitis atópica es una inflamación de la piel recurrente y/o cronicada de origen inmunológico que se desencadena ante una amplia variedad de antígenos comunes. Se caracteriza por una erupción con prurito intenso y eczema a menudo eritematoso. Aparece mayoritariamente durante la infancia y las zonas corporales afectadas suelen ser cara, cuello, tronco superior, muñecas, manos y pliegues. La prevalencia mundial en niños es muy elevada, pudiendo llegar al 30% según los países y es algo más minoritaria en adultos. Es una enfermedad que afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes y a su entorno familiar.

La dermatitis de contacto alérgica se produce como resultado de la sensibilización a la exposición repetida a un antígeno. La dermatitis de contacto alérgica se presenta en las zonas de la piel que han estado en contacto con el antígeno.

La dermatitis seborreica afecta el cuero cabelludo y otras zonas cubiertas de pelo, la cara, las zonas con pliegues y como resultado de la inflamación inducida por levaduras o bacterias. La mayoría de la población sufre de caspa, que es una forma leve de dermatitis seborreica. La soriasis es una enfermedad inflamatoria autosómica dominante caracterizada por una proliferación de queratinocitos cuya proliferación conduce a la formación de placas escamosas en, por ejemplo, las rodillas, los codos y las nalgas. Estéticamente son desagradables y causan molestias a la persona afectada.

Las enfermedades de la piel normalmente se tratan con cremas, geles o ungüentos que contienen agentes esferoidales y/o agentes antibacterianos y/o agentes antifúngicos.

Los corticosteroides tópicos son una herramienta poderosa para el tratamiento de las enfermedades de la piel. Sin embargo, en la práctica clínica el uso de esteroides tópicos superpotentes está limitado típicamente a sólo dos semanas en razón de que su uso puede estar asociado con efectos secundarios tales como atrofia de la piel, quemazón, escozor, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, acné, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, maceración de la piel e infecciones secundarias.

Aunque la administración tópica de los corticosteroides minimiza los efectos secundarios en comparación con la administración sistémica, los principios activos pueden pasar al torrente sanguíneo resultando entonces sistémicamente activos. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), síntomas del tipo del síndrome de Cushing, hiperglucemia, efectos sobre el crecimiento de los huesos en los niños y sobre la densidad ósea en los ancianos, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Además, también puede producirse taquifilaxis por el uso de corticosteroides tópicos.

## ES 2 364 953 T3

A pesar de que los modernos glucocorticoides son mucho más seguros que los que se introdujeron originalmente, es aún objeto de investigación producir nuevas moléculas y formulaciones que tengan una eficacia clínica mejorada y menos efectos secundarios. Diversos productos han sido desarrollados con vistas a aumentar la eficiencia y/o efectividad de los agentes tópicos, si bien tales productos han tenido un éxito limitado. Así, se ha desarrollado una gran variedad de formulaciones tópicas como son cremas, lociones, geles y similares tratando de aumentar la eficiencia en la cesión del principio activo. Sin embargo, a pesar de la aplicación directa y localizada del agente dermatológico a la superficie de la piel, pocas formulaciones tópicas han aportado una solución completa en tanto que típicamente sólo se han alcanzado mejoras parciales incluso con formulaciones supuestamente óptimas, persistiendo a menudo las lesiones de la piel, sin que se hayan acertado apreciablemente los tiempos de tratamiento.

La patente US 4335121 describe el S-fluorometil éster del ácido  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $17\alpha$ -(1-oxopropoxi)- $11\beta$ -hidroxi- $16\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-O-carbotioico (conocido con el nombre genérico de fluticasona propionato) y sus derivados. Estos compuestos tienen buena actividad antiinflamatoria, particularmente en aplicaciones tópicas.

La patente EP 929565 describe nitrooxi ésteres de corticosteroides, entre cuyos usos está el tratamiento de enfermedades cutáneas; en particular la patente describe nitrooxi ésteres de corticosteroides en los que el grupo nitrooxi está unido covalentemente por medio de una cadena alquílica a la mitad glucocorticoide. El documento cita que estos nitroderivativos de esferoides, después de la administración sistémica, presentan mayor eficacia y mejor tolerancia sistémica, tales como una mejor tolerancia gástrica y unos efectos secundarios cardiovasculares reducidos en comparación con los compuestos de origen.

La solicitud WO 03064443 describe nitrooxi derivados de corticosteroides en los que el grupo nitrooxi está unido covalentemente por medio de un conector a la mitad glucocorticoide, poseyendo dicho conector un anillo aromático o heteroarílico. El documento informa de que estos nitrooxi derivados de esferoides muestran una actividad farmacológica mejorada y menos efectos secundarios en comparación con sus compuestos precursores.

La solicitud WO 0061604 describe nitrooxi derivados de corticosteroides en los que el grupo nitrooxi está unido covalentemente por medio de una "mitad antioxidante" a la mitad glucocorticoide, siendo las "mitades antioxidantes" fragmentos de compuestos capaces de prevenir la producción de radicales libres seleccionados en base a las pruebas descritas en la solicitud. El documento informa de que estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de las patologías asociadas con una situación de stress oxidante en la que los correspondientes compuestos precursores muestran menor actividad o mayor toxicidad.

Los referidos documentos no describen la actividad de los nitrooxi derivados de corticosteroides después de una administración tópica y en particular no aportan ninguna información que estudie la tolerancia local de los compuestos.

La solicitud WO 9734871 describe esteroides nitrosados o nitrosilados y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias, describiéndose en particular la actividad del 9-fluoro- $11\beta$ -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -[(1-metiletiliden)bis(oxi)]preña-1,4-dien-3,20-diona-21(4-nitrooxi)-butanoato en un modelo pulmonar de asma alérgica e inflamación pulmonar. La solicitud no menciona el uso de los compuestos en el tratamiento de las enfermedades de la piel.

Hyun E. y col., British Journal of Pharmacology (2004) 143, 618-625, se refiere al estudio de la actividad de la hidrocortisona 21-[4'-(nitrooximetil)benzoato] en un modelo de dermatitis aguda, evaluándose en este estudio la formación del edema y el reclutamiento de leucocitos, demostrando los resultados que el compuesto tiene mayor actividad antiinflamatoria que el precursor hidrocortisona. El documento no da ninguna información sobre el efecto del compuesto en la piel después de un tratamiento prolongado. Además, el modelo experimental descrito por Hyun E. y col. no es predictivo de otras enfermedades dermatológicas.

La solicitud WO 2007025632 describe nitrooxi derivados de esteroides, las formulaciones tópicas que los contienen y su uso en el tratamiento de las enfermedades de la piel o de las membranas mucosas, mostrando una actividad farmacológica mejorada y una tolerancia local aumentada. Uno de los compuestos especialmente reivindicados es la ( $11\beta,16\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona.

### Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 y 2 muestran las curvas de Difracción de Rayos X en polvo del compuesto (I) en forma amorfa y en forma cristalina respectivamente. La intensidad, en ordenadas, se expresa en cps. Las abscisas corresponden al ángulo  $2\theta$ .

Las Figuras 3 y 4 muestran el Espectro Raman - Transformada de Fourier del compuesto (I) en forma amorfa y en forma cristalina respectivamente. Las ordenadas corresponden a la intensidad. Las abscisas corresponden a los números de onda, expresados en  $\text{cm}^{-1}$ .

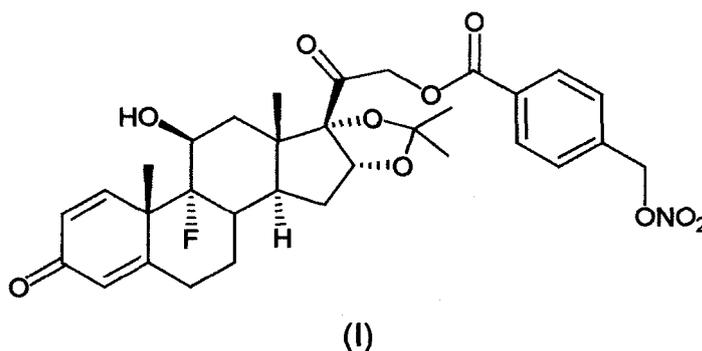
Las Figuras 5 y 6 muestran la Calorimetría de Barrido Diferencial del compuesto (I) en forma amorfa y en forma cristalina respectivamente. Las ordenadas corresponden a los flujos de calor, expresados en mW. Las abscisas corresponden a las temperaturas, expresadas en  $^{\circ}\text{C}$ .

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una forma amorfa de un compuesto antiinflamatorio de naturaleza esferoideal, que químicamente corresponde al (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona, así como a sus procedimientos de preparación, su uso como agente terapéuticamente activo y las composiciones farmacéuticas que comprenden la nueva forma.

A lo largo de la presente solicitud la expresión “compuesto (I)” se refiere a la (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona.

La solicitud WO 2007025632 describe el compuesto (I) y su preparación. Su fórmula estructural es:



El compuesto (I) posee una importante actividad antiinflamatoria por vía tópica. Es clínicamente útil en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas, tales como costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermólisis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas. Normalmente se aplica en forma de cremas, lociones, ungüentos, soluciones para pulverización o similares.

Dado que las formas de presentación de las formulaciones del compuesto (I) son por regla general líquidas o semilíquidas y que el compuesto tal como se obtiene en la antedicha solicitud es un material cristalino difícilmente manipulable en la fabricación de dichos preparados, en tanto que son de naturaleza líquida o semilíquida, ha surgido la necesidad de disponer del compuesto (I) en una forma más manejable de cara a estas fabricaciones. Pues bien, en el curso de las operaciones de molienda de los cristales del compuesto (I) en mortero de ágata se descubrió casualmente que los cristales se transformaban parcialmente a un material amorfo. El material amorfo es sumamente ventajoso para la fabricación de preparados líquidos y semilíquidos y constituye una solución al problema que presenta el uso del compuesto (I) en forma cristalina cuando se desean fabricar preparados líquidos o semilíquidos.

La presente invención se refiere en una realización principal al compuesto (I) en forma amorfa.

Los procedimientos convencionales para la obtención de sustancias amorfas comprenden la fusión de las correspondientes sustancias cristalinas y el rápido enfriamiento de los materiales fundidos. Sin embargo, tales procedimientos están limitados normalmente a la escala de laboratorio porque son impracticables y escasamente adecuados para uso industrial. De manera análoga, el procedimiento anteriormente esbozado de molienda en mortero de ágata no conduce al amorfo cuantitativamente, por lo que tampoco es un procedimiento adecuado para ser industrializado.

Así pues, en otra realización, la presente invención aporta un procedimiento para la preparación de la forma amorfa del compuesto (I) que comprende:

- (i) disolver el compuesto (I) en dioxano;
- (ii) filtrar la solución; y
- (iii) recuperar el compuesto (I) amorfo resultante por secado mediante liofilización a una temperatura de -5 a 5°C.

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto (I) amorfo obtenido en la etapa (iii) se seca mediante liofilización a una temperatura de -2 a 2°C.

## ES 2 364 953 T3

En una realización más preferida de la presente invención, el compuesto (I) amorfo obtenido en la etapa (iii) se seca mediante liofilización a una temperatura de 0°C.

5 En otra realización de la presente invención el compuesto (I) en forma amorfa se usa para la preparación de un medicamento tópico.

En otra realización de la presente invención el compuesto (I) en forma amorfa se usa para la preparación de un medicamento en forma de cremas, lociones, ungüentos, soluciones para pulverización y similares.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el compuesto (I) en forma amorfa para ser usado en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas, que comprenden costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermólisis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas.

15 En otra realización, la presente invención se refiere al uso del compuesto (I) en forma amorfa en la fabricación de un medicamento tópico que comprende cremas, lociones, ungüentos y soluciones para pulverización, para ser usado en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas, que comprenden costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermólisis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas.

20 Las formas farmacéuticas preferidas incluyen cremas, lociones, ungüentos y soluciones para pulverización. Dichas formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con los procedimientos bien conocidos de la técnica.

25 Las proporciones del compuesto (I) en las formulaciones tópicas de la presente invención dependen del tipo concreto de formulación que se desea preparar, sin embargo normalmente se sitúan del 0.001 al 12% en peso. De todas maneras, para la mayor parte de preparaciones las proporciones más ventajosas suelen estar en el rango de 0.001 a 1%, más preferentemente del 0.01 al 0.5%, y en especial aproximadamente del 0.025 al 0.1%. Diversos ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables también pueden estar presentes en las diversas formulaciones. Dichos ingredientes son: uno o más disolventes diversos tales como varios alcoholes que incluyen, pero sin que ello sea un límite, etanol, propilen glicol, triacetina, hexilen glicol y sus combinaciones; agentes oclusivos adecuados, que pueden estar presentes en las formulaciones tópicas y que incluyen pero no se limitan a vaselina, cera microcristalina, dimeticona, cerca de abeja, aceite mineral, escualano, parafina líquida, manteca de karité, cera de carnauba, SEPIGEL (una mezcla de isoparafina, poli(acrilamida) y alcohol laurílico 7 OE) y sus combinaciones; surfactantes tales como, pero no limitados a CETOMACROGOL 1000, (Croder, Inc.), estearatos de glicerina, estearato de polioxietileno, una mezcla de estearato de glicerina y estearato PEG-100 (como ARLACEL 165), polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, CETETH-20, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano y sus combinaciones. En las formulaciones tópicas también pueden estar presentes otros muchos ingredientes inactivos. Se trata de vehículos (tales como agua o aceites minerales), acondicionadores cutáneos (tales como lanolina, glicerina, colesterol, alcohol cetosteárico, dimeticona, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400 o miristato de isopropilo), tampones (tales como citrato/ácido cítrico, fosfato dibásico de sodio/ácido cítrico, o fosfato monobásico de sodio/ácido cítrico) o conservantes (tales como imidurea, metilparaben, o propilparaben).

### 45 Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo, que no pretende ser limitativo de su alcance.

#### 50 Ejemplo 1

*Preparación de la forma amorfa de la (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona*

55 En un balón de 25 mL se disolvieron 160 mg de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-preña-1,4-dien-3,20-diona en 10 mL de dioxano. Se filtró la solución, el material se recuperó por secado mediante liofilización a 0°C, y después se guardó en nevera a la misma temperatura.

*Características de la forma amorfa*

60 La forma amorfa del compuesto (I) fue caracterizada usando los siguientes procedimientos.

*Instrumental y condiciones experimentales*

65 *Difracción de Rayos X en Polvo:* Bruker D8 Advance. Radiación Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ); potencia del tubo 35 kV/45 mA; detector VANTEC1; tamaño del intervalo  $2\theta$  0.017°, 105 $\pm$ 5 s por intervalo, rango de barrido  $2\theta$  2°-50°. Se emplearon soportes de muestras de sílice de un solo cristal, de 12 mm de diámetro.

## ES 2 364 953 T3

*Espectroscopia de FT-Raman:* Bruker RFS100. Nd:YAG excitación a 1064 nm, potencia del láser 100 mW, Ge-detector, 64 barridos, rango 50-3500  $\text{cm}^{-1}$ , resolución 2  $\text{cm}^{-1}$ . Se empleó un soporte de la muestra de aluminio.

*Calorimetría de Barrido Diferencial:* Perkin Elmer DSC 7. Se emplearon crisoles de oro.

5

### *Características de la forma amorfa*

El espectro de Difracción de Rayos X en polvo del compuesto (I) en forma amorfa muestra un amplio halo consistente en una ligera elevación de la línea de base, característica de un material amorfo (Fig. 1). En cambio, para la forma cristalina se localizan los picos más intensos de  $2\theta$  a 8.0°, 14.9°, 15.2° y 16.9° (Fig. 2).

10

El espectro Raman del compuesto (I) en forma amorfa se caracteriza por un ensanchamiento significativo de los picos (Fig. 3). Las posiciones de los picos están de acuerdo con los de la forma cristalina, pero se ha perdido parte de la estructura fina. Los picos más intensos de la forma cristalina tienen su origen en las vibraciones de C=O y C=C con frecuencias de 1740  $\text{cm}^{-1}$ , 1657  $\text{cm}^{-1}$ , 1616  $\text{cm}^{-1}$  y 1604  $\text{cm}^{-1}$ ; en la región C-H se observa un gran número de picos bien resueltos (Fig. 4).

15

La Calorimetría de Barrido Diferencial del compuesto (I) en forma amorfa muestra una transición a vidrio pobremente resuelta cerca de 40°C con una  $\Delta C_p = 0.23 \text{ J/(g K)}$ . La transición vítrea se sigue de recristalización con una exotermicidad máxima a 71°C y una entalpía de recristalización de 150 J/g (Fig. 5). En cambio para el material en forma cristalina no se observa ningún evento hasta el principio de la descomposición, a aproximadamente 200°C (Fig. 6).

20

25

30

35

40

45

50

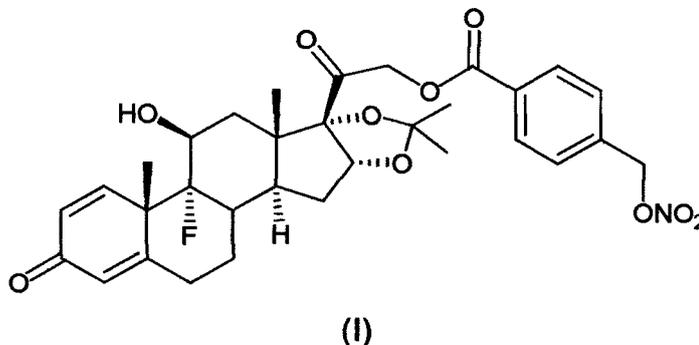
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de un compuesto antiinflamatorio de naturaleza esferoidal de fórmula (I):



2. Un procedimiento para la preparación de una forma amorfa según la reivindicación 1, que comprende:

- 25
- (i) disolver el compuesto (I) en dioxano;
  - (ii) filtrar la solución; y
  - (iii) recuperar el compuesto (I) amorfo resultante por secado mediante liofilización a una temperatura de -5 a 5°C.

3. El procedimiento según la reivindicación 2 donde el compuesto (I) amorfo de la etapa (iii) se seca mediante liofilización a una temperatura de -2 a 2°C.

4. El procedimiento según la reivindicación 3 donde el compuesto (I) amorfo de la etapa (iii) se seca mediante liofilización a una temperatura de 0°C.

5. El uso de una forma amorfa según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento tópico.

6. El uso de una forma amorfa según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento en forma de cremas, lociones, ungüentos y soluciones para pulverización.

7. Una formulación farmacéutica que comprende una forma amorfa según la reivindicación 1 para ser usada en el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas, que comprenden costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermolísis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas.

8. El uso de una forma amorfa según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento tópico que comprende cremas, lociones, ungüentos y soluciones para pulverización, para ser usado en el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de la piel o de las membranas mucosas, que comprenden costras de la piel, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatosis, eczema, epidermolísis ampollar, eritemas, erosiones, escamaciones, exudación, inflamación, liquen plano, liquen rojo, papulaciones, prurito, rash por el pañal, *tinea cruris*, soriasis y verrugas.

ES 2 364 953 T3

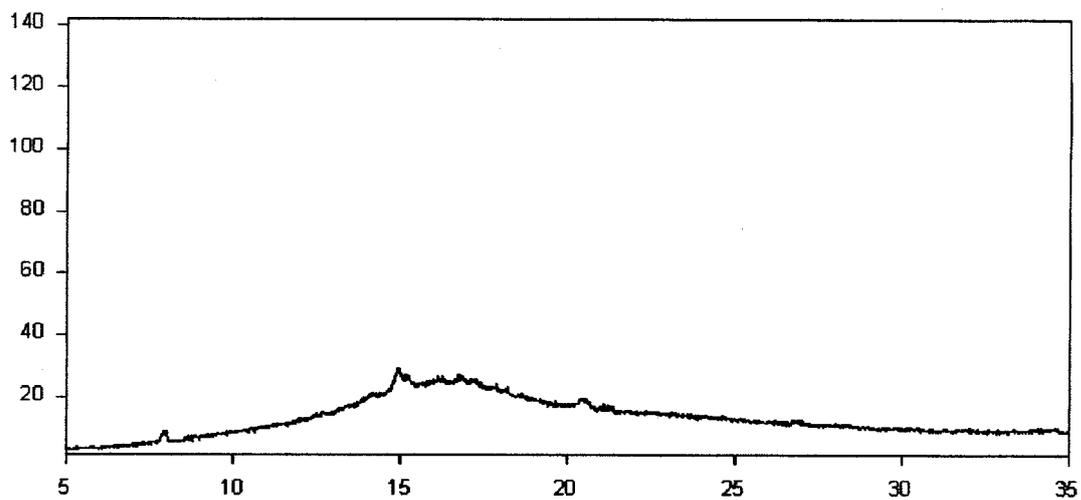


Fig. 1

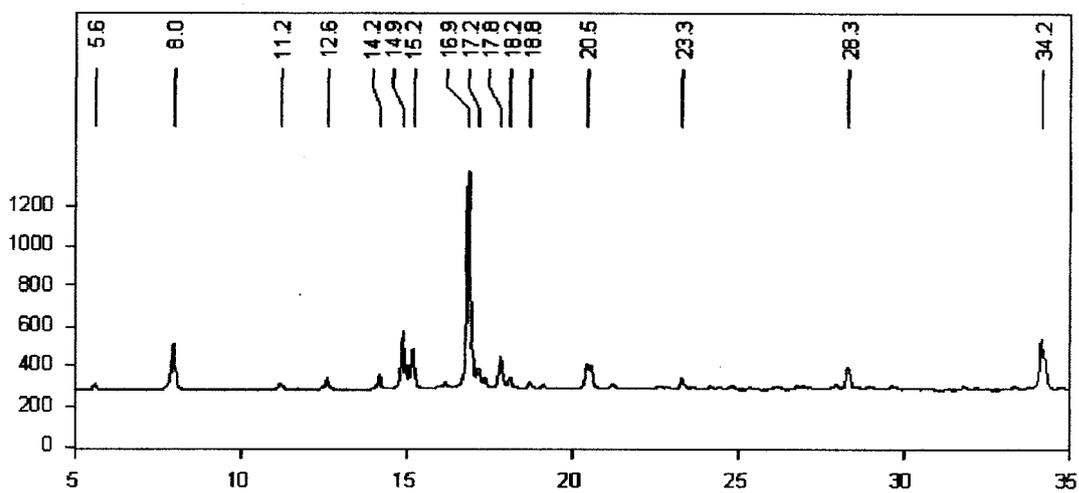


Fig. 2

ES 2 364 953 T3

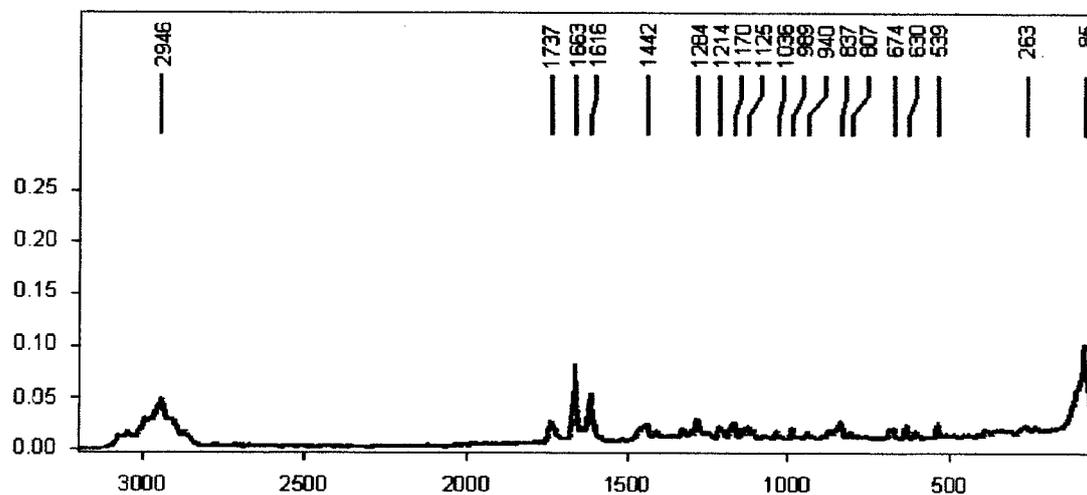


Fig. 3

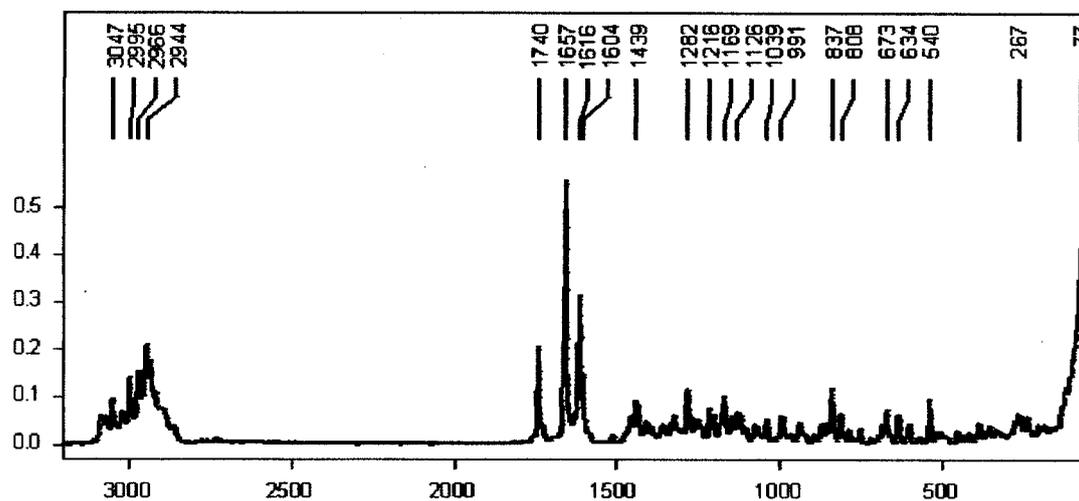


Fig. 4

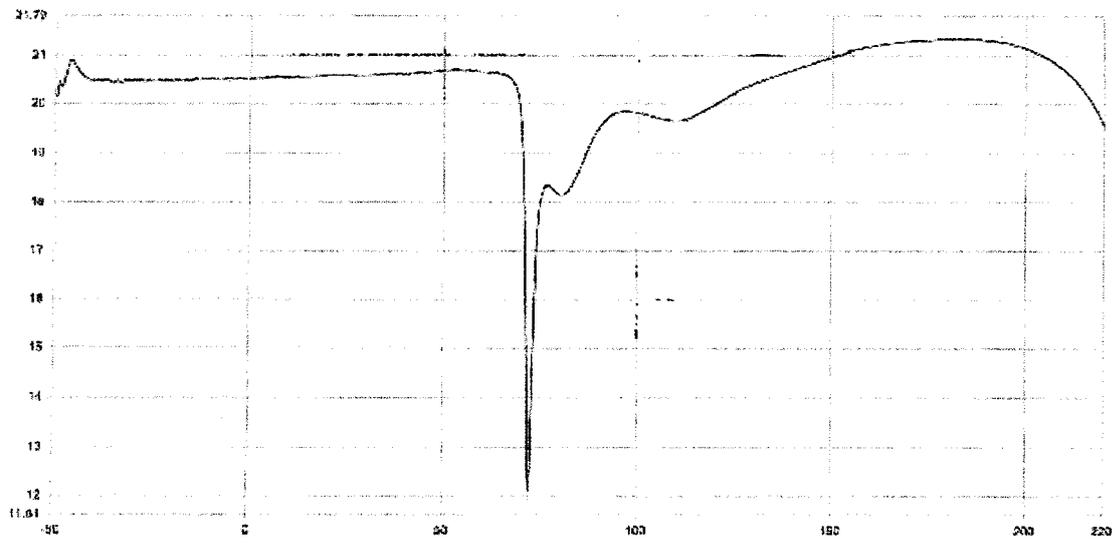


Fig. 5

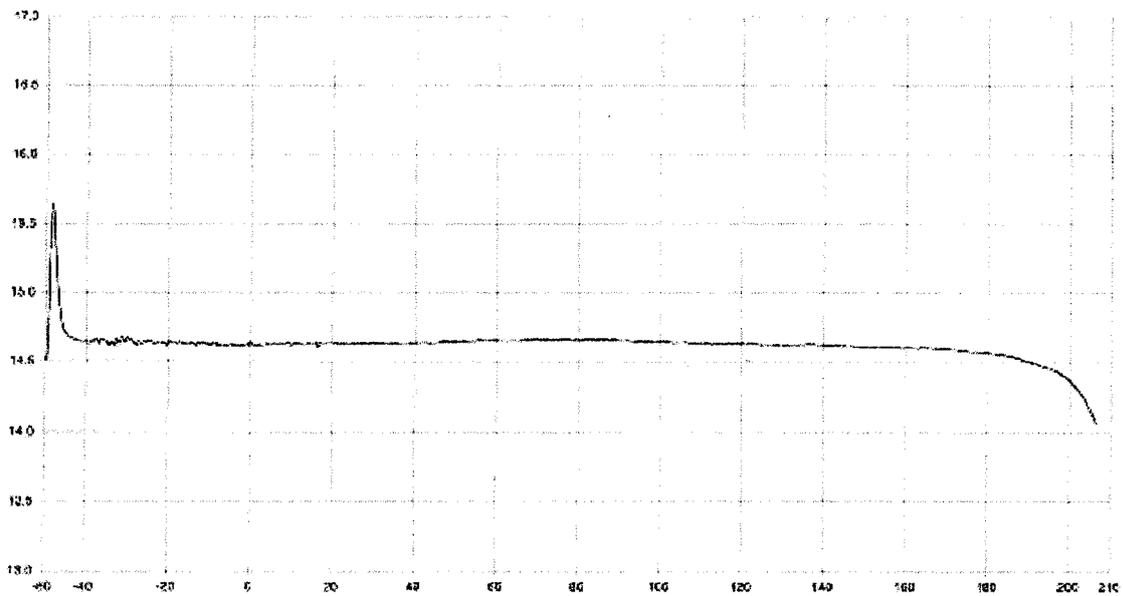


Fig. 6